

Д.В. Карелин

КЛИНИКО-ИММУНОПАТО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ

Могилевский областной кожно-венерологический диспансер

Герпетическая инфекция гениталий представляет собой серьезную проблему научной и практической медицины. В настоящий момент существует большой арсенал лекарственных препаратов, обладающих той или иной степенью активности в отношении вируса герпеса. В предлагаемом обзоре представлены основные препараты, используемые в лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом, которые систематизированы по методам применения и основным механизмам антивирусной активности.

Распространенность, непредсказуемость, рецидивирующее течение, разнообразие клиники, большое количество осложнений, зачастую подавляющих больного, калечащих его психику и приводящих к его социальной неадаптированности - вот основные характеристики генитального герпеса, являющегося одной из наиболее важных проблем медицины.

При помощи нейтрализационного теста вирус может быть разделен на два антигенных типа, причем существует связь между антигенным типом и местом проявления инфекции.

В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вируса (ВПГ); поражения кожи и слизистых оболочек вызываются вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов. ВПГ 2-го типа является основным возбудителем генитального герпеса [27].

Инфекция, вызванная ВПГ, может быть либо персистентной, когда вирус в организме продуцируется в присутствии нейтрализующих антител и не вызывает болезни, либо латентной, когда геном ви-

руса в организме присутствует, но инфекционного вируса выделить не удается вне периодов явного заболевания.

Активация вируса происходит под действием неконтролируемых обстоятельств (стрессы, гормональные дисфункции, ультрафиолетовое или радиоактивное облучение, иммуносупрессия, беременность и т.д.) [36]. Кроме того, латентные вирусные частицы выделяют специальные белки, ограничивающие любые виды иммунного ответа на них.

Процесс размножения вируса включает следующие этапы: 1) прилипание к клетке хозяина; 2) раздевание и разрушение вириона; 3) пенетрация в клетку; 4) продукция вирусных потомков (синтез и сбор вирусных компонентов); 5) освобождение новых вирионов.

Геном ВПГ, представленный линейной двунитчатой молекулой ДНК с достаточно большой молекулярной массой — $(80-150) \times 10^6$, способен кодировать свыше 60 генных продуктов. В составе вирионов имеется более 30 полипептидов, в том числе, гликопротеиды gA, gB, gC, gD, gE, gG, находящиеся на наружной поверхности гликопротеидной оболочки. Вирус содержит ряд антигенов, связанных с внутренними белками и наружными гликопротеидами, но основными иммуногенами являются gB, gC и gD. Вирусы термолабильны (нагревание до 56°C разрушает их в течение 30 мин, при 37°C они инактивируются в течение нескольких часов), чувствительны к эфиру, детергентам, кислотам, алкоголю [38].

Генитальный герпес является самой распространенной инфекцией среди заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), вызывающих изъязвления гениталий [25].

ВПГ вызывает различные клинические формы болезни, которые определяются воротами входа вируса и иммунным статусом хозяина. Болезнь, в основном, ограничивается воротами входа вируса и нервной тканью, иннервирующей место инокуляции. Диссеминация инфек-

ции наблюдается довольно редко. Первичное инфицирование во время беременности может привести к внутриутробному заражению, вызывающему повреждения, после которых дальнейшее развитие плода становится невозможным или сопровождается тяжелыми осложнениями. Основной путь инфицирования гениталий ВПГ — половой. У взрослых людей с повышением половой активности чаще встречается герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-2. Заражение ВПГ-2 обычно происходит во время полового контакта с партнером, страдающим генитальным герпесом, или вирусоносителем, поэтому редко наблюдается до начала сексуальной активности. Первый пик инфицирования совпадает с возрастным интервалом 16—24, второй — 35—44 года. Согласно данным литературы, средний возраст заболевания генитальным герпесом у женщин составляет 23 года, при этом отмечается второй пик заболеваемости от 45 лет и старше. Частота выявления антител к ВПГ-2 у доноров крови достигает пика к 41—45 годам, после чего снижается [33].

Существует мнение, что клинические проявления инфекции ВПГ-1 наблюдаются выше пояса, а ВПГ-2 ниже пояса. В настоящее время установлено, что строгой специфичности по фиксации инфекционного процесса, вызываемого ВПГ-1 и ВПГ-2 нет, в ряде исследований установлено, что в последнее десятилетие доля ВПГ-1 при поражении гениталий выросла с 20% до 40%, это объясняется изменением сексуального поведения, популярностью орального секса [29].

Не исключается возможность первичного инфицирования гениталий бытовым путем — через одежду, санузлы, предметы обихода, но в эпидемиологическом процессе такой путь имеет очень малое значение. В ряде случаев возможно развитие поражений других органов путем аутоинфекции. Описаны случаи бессимптомного выделения ВПГ со спермой и заражения женщин при искусственном оплодотворении. Передача воздушно-капельным путем и через предметы несвойственна ВПГ, т.к. он легко инактивируется при комнатной температуре и высыхании.

Вирус обладает свойствами паразита: способен к инфицированию, суперинфекции и аутоинфекции практически любого индивидуума, пожизненному персистированию в нервных клетках и, наконец, способности переходить из латентного состояния в форму, заразительную для окружающих независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений [35].

Особого внимания заслуживает анализ взаимосвязи генитального и экстрагенитального герпеса. У женщин с эпизодами экстрагенитального герпеса антитела к ВПГ-1 выявляются в 75% случаев, а к ВПГ-2 — в 41 %; в то время как у мужчин эти соотношения соответственно встречаются в 11% и 25%. При наличии в анамнезе у женщин генитальных высыпаний антитела к ВПГ-1 выявляются в 50%, а к ВПГ-2 — в 84%; у мужчин — 56% и 62%. Женщины одновременно серопозитивные по ВПГ-1 и ВПГ-2 антителам сравнительно реже сообщают об эпизодах типичного генитального герпеса, чем те, которые были серопозитивны по ВПГ-2 и негативны по ВПГ-1 [33]. Уровень выделения вируса при ВПГ-1 ниже, а при ВПГ-1 и-2 наиболее высок в первые 12 месяцев [13]. Обострения ВПГ-1 орально-лабиальной локализации реже ВПГ-2 генитальной, а обострения ВПГ-1 генитальной локализации чаще ВПГ-2 орально-лабиальной, что имеет огромное значение в прогнозировании частоты рецидивирования [14]. Риск развития обострения с симптомами около 50% при ВПГ-1 и 95% при ВПГ-2, чаще у мужчин [4]. Большинство генитальных инфекций, вызванных ВПГ-1, являются истинно первичными и характеризуются более низкой частотой рецидивов, чем инфекции ВПГ-2.

Герпес встречается у рабочих, выполняющих физическую немеханизированную работу, и у лиц, занимающихся умственным трудом, с равной частотой. Помимо этого, частота инфицирования была выше у женщин с низким социально-экономическим положением [33].

Клинически различают:

- Первичный эпизод генитального герпеса (ПЭГГ),

- Истинно первичный генитальный герпес (ИПГГ),
- Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ).
- Субклиническая форма генитального герпеса (ГГ).

Фазы:

- Острая
- Репаративная
- Реконвалесцентная

По выраженности клинической симптоматики выделяют манифестные и асимптомные формы.

Частота субклинической формы ГГ от 0,65 до 33% [31,34], реже при ВПГ-1 [8]. При использовании ПЦР частота выявления асимптомных форм в 3,5 раза выше [7,26]. До 75% больных ГГ отмечают, что не имели высыпаний на половых органах [27,31]. Предполагают, что наличие антител к ВПГ-1 увеличивает частоту бессимптомного течения инфекции ВПГ-2. Инфицированность ВПГ-1 в детском возрасте обычно предупреждает развитие ГГ, обусловленного ВПГ-2 [27,17].

Рецидивирующая продуктивная инфекция может быть манифестной и бессимптомной. Продемонстрирована реинфекция различными штаммами одного типа ВПГ, хотя это нечастое явление и рецидивы практически всегда обусловлены реактивацией первоначального штамма вируса, персистирующего в инфицированном ганглии. Среди факторов риска развития данной инфекции ведущими являются: старший возраст, этническая принадлежность, большое число сексуальных партнеров, ранний возраст начала половой жизни, уровень образования и материальной обеспеченности, принадлежность к женскому полу, высокая частота в анамнезе ЗППП и преждевременные роды [33].

ВПГ является возбудителем ГГ у половых партнеров, герпетических проктитов у мужчин гомосексуалистов, обуславливает тяжелые поражения ЦНС у взрослых, благоприятствует развитию карциномы цервикального канала, гинекологической патологии, рака предстательной железы, аденокарциномы кишечника, атеросклеротическому изменению сосудов, ока-

зывает влияние на репродуктивную функцию и течение беременности.

Герпетическая инфекция может служить причиной спонтанных аборт, преждевременных родов, врожденного и неонатального герпеса, формированию пороков развития плода, летальность при герпесе новорожденных достигает 50% [33]. При любых формах герпеса у матери чаще рождаются дети с низкой массой тела [32].

Однако ГГ не является показанием для прерывания беременности в связи с тем, что риск неонатального герпеса или прерывания беременности при рецидивах инфекции составляет 0-8% [33].

У 34-97% детей с врожденными пороками развития, хромосомными аномалиями, недоношенностью, внутриутробно развившейся пневмонией, поражениями ЦНС и диссеминированной формой врожденной инфекции диагностируется герпес [10].

Инфицируются беременные с одинаковой частотой в разных триместрах беременности. При ГГ высок риск восходящей инфекции, преждевременного разрыва амниотических оболочек, инфицирования плода в родах при прохождении через родовые пути.

Механизм действия противовирусных препаратов основан на подавлении синтеза "дочерних" ДНК ВПГ в инфицированной клетке. Достигается это включением их в цепочку собираемого в ядре ДНК вируса вместо естественных нуклеозидов клетки. Синтез ДНК осуществляется предварительным фосфорилированием нуклеозида ферментами клетки или ВПГ. Ацикловир в тысячу раз быстрее фосфорилируется тимидинкиназой ВПГ, чем клеточным ферментом, что обуславливает избирательное накопление в преимущественно пораженных герпес-вирусами клетках. В дальнейшем ДНК-полимераза вируса ошибочно включает фосфорлированный ацикловир вместо естественного нуклеозида (дезоксигуанозинтрифосфат) в участии синтезируемых "дочерних" вирусных ДНК. Это происходит в случае приема ацикловира в 1-2 дни начала заболевания. При начале лечения в более поздние сроки

аномальные нуклеозиды также включают-ся в разные участки, чаще в концевые цепи ДНК ВПГ, что приводит к генному дефекту и нежизнеспособности “дочерних” ДНК, к прекращению репродукции герпес-вирусов [37,29]. Эксперименты показывают, что устойчивость вируса к ацикловиру кроется в дефекте синтеза тимидинкиназы (ТК), сниженном уровне ее активности или изменениями в ее субстратной специфичности. Анализ нуклеотидной последовательности выявляет вставки или делеции 1-2 нуклеотидов в составе гена ТК, устойчивых к ацикловиру изолятов. Кроме того в консервативных и неконсервативных участках гена ТК обнаруживаются точечные мутации.

Очевидно существуют различные механизмы устойчивости ВПГ к ацикловиру, которые приблизительно в половине случаев обусловлены возникновением мутаций со сдвигом рамки чтения в ТК-гене [11].

ГГ в большинстве случаев диагностируется ошибочно, не распознается, недолечивается.

При решении вопроса о выборе конкретного противовирусного средства, необходимо отметить, что на данный момент не имеется клинических испытаний, сравнивающих **Ацикловир**, **Валацикловир** и **Фамцикловир**, хотя имеется множество работ отдельно по каждому препарату.

МЕСТНЫЕ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Ацикловир (Виролекс, Зовиракс) (мазь, крем) **Медовир** (крем).

Белок тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который подавляет репликацию вирусной ДНК.

Наносится на пораженные участки 5 раз в сутки с интервалом в 4 часа, продолжительность лечения 5 дней, может быть увеличена до 10 дней.

Бонафтон (мазь).

Обладает противовирусной активностью против вируса герпеса.

На очаги поражения наносят 0,5 % мазь 2-3 раза в день. В область гениталий делают 4-6 аппликаций в день.

Гевизон (эпервудин)

(мазь, содержащая 80 мг эпервудина).

Встраивается в ДНК инфицированной клетки-хозяина и препятствует репликации ДНК вирусов простого герпеса. Пораженные участки смазывают тонким слоем 3-5 раз в сутки в течение от 3-5 до 6-12 дней. После нанесения возможно легкое, быстропроходящее жжение. Следует избегать попадания на слизистые рта и глаз.

Фоскарнет (мазь).

Подавляет ДНК-полимеразу вируса.

Назначается местно 6 раз в сутки на пораженные участки.

Тромантадин (мазь).

Эффективна при ВПГ 1 и 2 типов. Показана при поражении кожи и слизистых оболочек.

Наносить на пораженные участки слегка втирая 3-5 раз в день (при необходимости можно и чаще). Если в течение 2 дней нет улучшения, препарат отменяется. Противопоказания в стадии образования пузырьков и эрозий.

Алпизарин (мазь)

Подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию гамма-интерферона, проявляет умеренное бактериостатическое действие в отношении Грам+ бактерий, простейших, микобактерий туберкулеза.

Применяется 4-6 раз в сутки 5% мазь взрослым, 2% мазь- детям и на слизистые.

Эпиген (глицирризиновая кислота). Аэрозоль для наружного и местного применения. Подавляет развитие ВПГ на разных стадиях. Назначается 6 раз в сутки в течение 5 суток.

Риодоксол (мазь).

Обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса.

Наносят на очаги поражения тонким слоем 1-3 раза ежедневно.

Теброфен (мазь).

Обладает вирусоцидным действием.

Применяют 2% мазь, смазывая пораженные участки 3-4 раза в день.

Хелепин (мазь).

Обладает вирусоцидным действием.

Применяют 1% мазь, смазывая пораженные участки 3-5 раз в день.

Госсипол (линимент).

Обладает вирусоцидным действием.

Применяют 3% линимент, смазывая пораженные участки 3-4 раза в день.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РГИ

Ацикловир (Виролекс, Зовиракс, Медовир).

Белок тимидинкиназа, инфицированных вирусом клеток, преобразует ацикловир в трифосфат ацикловира, который подавляет репликацию вирусной ДНК.

Взрослым разовая доза 200-800 мг, кратность приема 2-5 раз в сут, детям старше 6 лет 3,2 г в сут, от 2 до 6 лет 1,0-1,6 г в сут. Длительность лечения не менее 5 дней. При тяжелом течении, генерализованном герпесе назначают в/в капельно в дозе 10 мг/кг через 8 час; внутрь- по 200 мг 5 раз в день 5-7 дней до снижения активных проявлений, затем поддерживающая терапия по 200 мг 3-4 раза в день [10].

Супрессивная терапия - по 400 мг 2 раза в сутки 6 месяцев [110].

Валацикловир (Валтрекс).

Является специфическим ингибитором ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. Назначается по 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения 5 дней.

Магнийферин (Алпизарин).

Подавляет репродукцию вируса на ранних этапах его развития, индуцирует продукцию гамма-интерферона. Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 1-2 таб. 3-4 раза в сут, детям 6-12 лет по 1 таб. 2-3 раза в сут, детям 1-6 лет-1 таб. 2-3 раза в сут.

Фамцикловир (Фамвир).

Трансформируясь в организме в активное антивирусное соединение — пенцикловир, достигает инфицированных вирусом клеток, где он превращается в трифосфат под действием индуцированной вирусом тимидинкиназы, который и ингибирует репликацию вирусной ДНК. Сокращает длительность и уменьшает тяжесть эпизодов РГИ. Применяется для супрессивной терапии.

Взрослым при РГИ назначают по 250-500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Флакозид (Феллавин).

Обладает активностью против ДНК-содержащих вирусов.

Назначают внутрь по 1 таб. 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза 2 таб. 3-4 раза в день. Курс лечения не менее 5 суток.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ РГИ

Амиксин

Препарат индуцирует интерферон-альфа и гамма-типов.

Применяют внутрь, после еды по 0,125-0,250г (1-2) таб. в сутки в течение 2-х дней, затем 0,125 г через каждые 48 часов 4 недели. Профилактический прием по 0,125г 1 раз в неделю в течение 4-х недель.

Полудан (комплекс полиадениловой и полиурациловой кислот).

Препарат индуцирует интерферон-альфа и гамма-типов.

Вводится внутримышечно по 2 мл (200 мкг в 1 мл) ежедневно в течение 10 дней.

Ларифан

Препарат индуцирует альфа- и бета тип ИФН, максимальное значение ИФН регистрируется в крови через 6-8 час и достигает 60-120 МЕ/мл; через 24 часа.

Обладает выраженным иммуностропным действием: стимулирует специфические и неспецифические звенья иммунитета.

Выпускается в ампулах по 10 мг лиофилизированного стерильного порошка.

Ридостин

Высокомолекулярный индуктор ИФН природного происхождения. Индуцирует в организме ранний альфа/бета-интерферон. Максимум накопления в сосудистом русле отмечено через 6-8 час и составляет 30-130 МЕ/мл. Выпускается в лиофилизированном виде в ампулах по 8 мг. Вводится в/м или п/к, предварительно растворив содержимое флакона в 2 мл 0,5% новокаина или воды для инъекций. Для лечения герпетических заболеваний вводится 8мг 1 раз в 3 дня под лопатку. Курс лечения 3 инъекции.

Неовир

Является индуктором высоких титров эндогенных интерферонов. В особенности интерферона-альфа. Обладает иммуномодулирующей активностью. Активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток, увеличивает содержание зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), (CD 4+), (CD 8+), (CD 6+), части В-лимфоцитов. Повышает фагоцитарный показатель и индекс завершенности

фагоцитоза, при нежелательном увеличении содержания иммунных комплексов.

Вводится в/м по 250 мг (4-6 мг/кг) курсом 5-7 инъекций с интервалом 48 часов.

Циклоферон

Препарат влияет на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а так же индуцирует в организме образование раннего типа интерферона.

Вводится в/м по 250 мг (2мл) ежедневно (с интервалом 24 час), 5 дней, затем 250 мг через 48 часов. Затем 250 мг раз в неделю. (по Клейменову) Повторный курс назначается через 6-12 мес.

Интерлок

Содержит не мене 5000 МЕ альфа интерферона, который подавляет размножение вируса простого герпеса.

Вводится 500000 МЕ ежедневно в/м в течение 2 недель.

Тактивин

Является иммуномодулятором. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета. Стимулирует продукцию лимфоцитов, интерферона, восстанавливает активность Т-киллеров

Вводится п/к в верхнюю треть плеча 1 мл (100 мкг) 0,01% раствора. Курс состоит из 8 инъекций. Доза препарата в период ремиссии 50 мкг. Курс: 5 инъекций через день.

Тимоптин

Оказывает иммуномодулирующее действие. Индуцирует пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в зрелые иммунокомпетентные клетки, нормализует взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Активирует фагоцитарную активность нейтрофилов.

Препарат вводится п/к по 100 мг (для взрослого). Курс лечения составляет 4-5 инъекций с интервалом между введениями 4 дня.

Ронколейкин

Активирует иммунную систему, увеличивает абсолютное соотношение CD4/CD8, фагоцитарную активность нейтрофилов, продукцию Ig A,M,G [5].

Выбирая лекарственное средство необходимо обратить внимание на три основных момента: эффективность, цену, режим дозирования (табл.1, 2). Т.о., видно, что наибольшую эффективность в профилактике рецидивов ГГ имеет фамцикловир, при наивысшей

цене. Наименьшую цену имеет ацикловир при сопоставимой с валацикловиром эффективностью. И, наконец, лучший режим дозирования (1 раз в сутки) – у валацикловира [1].

При добавлении в стандартную схему с ацикловиром амиксина 5 раз в день по 0,25 г в течение 2-х дней, затем по 0,125 г через 48 часов в течение 4-х недель, в 3 раза удлиняет межрецидивный период [30].

Валацикловир является L-валил эстером ацикловира [18,23], что обеспечивает ему большую биодоступность и соответственно большую концентрацию в плазме крови [5,6]. Он эффективнее устраняет болевые ощущения, имеет более выгодный режим дозирования при соизмеримой стоимости, а самое важное - эффективен при ацикловиростойчивости [5]. В эпизодическом лечении ГГ, валацикловир зарекомендовал себя как единственное эффективное средство при 3-х дневном курсе, а так же при супрессивной терапии [2].

Валацикловир и фамцикловир по фармакокинетическим свойствам идентичны: оба превращаются в активное вещество под действием печеночных ферментов, выводятся почками с периодом полувыведения 2,2-2,5 час. Отличия касаются лишь толерантности, безопасности, эффективности, стоимости [21].

Фамцикловир является пролекарством и представляет собой синтетический ациклический дериват гуанин. После приема внутрь фамцикловир метаболизируется в печени, не активируя систему цитохрома Р-450 [25] в высокобиодоступное противовирусное составляющее - пенцикловир [19]. Фамцикловир хорошо переносится больными. Из побочных эффектов отмечены: тошнота, головная боль, диарея [22].

Генвир (виropамп) – препарат в виде микрочастиц, способствующих длительной абсорбции из тонкой кишки. Терапевтический эффект схож с фамцикловиром и валцикловиром [3].

Надежным средством профилактики рецидивов герпетической инфекции является герпетическая вакцина; вакцинация проводится в 5 этапов и в зависимости от давности заболевания можно добиться пятилетней ремиссии у 53-60% больных. Применение гликопротеин-Д-адьювантной вакцины эффек-

тивно у серонегативных по 1 и 2-му типам вируса женщин и не эффективно у серонегативных по 2-му и серопозитивных по 1-му типам, а так же у мужчин, независимо от их серологического статуса [24]. К более сильной стимуляции и качественному ответу клеточного звена способна DISC вакцина (disabled infectious single cycle) - имеющая дефект репликации вируса на уровне делеций [15].

Супрессивная терапия эффективна для лечения манифестных рецидивов и может быть рекомендована при 6-8 рецидивах в год. При лечении валацикловиrom отмечен дозозависимый результат и соответственно предложены схемы лечения: при частоте рецидивов менее 10 в год применяют валацикловир по 500 мг один раз в день, при частоте более или равной 10 - по 1000 мг один раз в день или 250 мг два раза в день [20]. Применение ацикловира для внутривенных вливаний во все не предотвращает рецидивов. Фамцикловир является единственным противовирусным препаратом применяемым при множественных поражениях [19]; для супрессивной терапии он применяется по 250 мг 2 раза в день в течение 4-х месяцев [16].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Anders Strand, Long-term Suppressive Therapy for Genital Herpes in the Immunocompetent Host, Dermatology and Venerology, Herpes 6:1, 1999. (Department of Medical Sciences, University Hospital, Uppsala, Sweden.)

2. Baker D.A. Valacyclovir in treatment of genital herpes and herpes zoster. Expert opinion Pharmacoter 2002 Jan; 3(1):51-8.

3. Barnard D.L. Genvir. Curr Opin Investig Drugs 2001 may; 2(5):622-3.

4. Benedetty J., Corey L., Ashley R. recurrence rates in genital herpes after symptomatic first episode infection. Ann Intern Med 1994; 121:847-54.

5. Beutner K.R. Valacyclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Antiviral Res 1995 Dec; 28(4): 281-90.

6. Bras A.P., Sitar D.S., Aoki F.Y., Comparative bioavailability of acyclovir from oral valacyclovir and acyclovir in patients treated for recurrent genital herpes simplex virus infection .

Com. J Clin Pharmacol 2001 Winter; 8(4): 207-11.

7. Cone R.W., Hobson A.C., Palmer J., Extended duration of herpes simplex virus DNA in genital lesions detected by PCR. J Infect dis 1991; 164:757-60.

8. Edwards S., Carne Ch. Oral sex and the transmission of viral STIS. Sex Trans Inf.-1998; 74:6-10.

9. Eis- Hubinger A.M., Nyankiye E., Bitoungui D.M., Ndjomon J.. Prevalence of herpes simplex virus type 2 antibody in Cameroon . sex transm Dis 2002 Nov; 29(11): 637-42.

10. Engel JP, Long-term suppression of genital herpes. JAMA.-1998; 280:928-929.

11. Gaudreau A.; H://E., Balfour HHJr et al.// Phenotypic and genotypic characterisation of acyclovir-resistant herpes simplex viruses from immunocompromised patients. J Infect .- Dis 1998 Aug; 178(2):297-303.

12. Halioua B., malkin J.E., Epidemiology of genital herpes- recent advances. Eur J Dermatol 1999 apr-May; 9(30): 177-84.

13. Koelle D.M., Benedetty J., Lomgenberg A. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. Ann Intern med 1992; 433

14. Lafferty W.E., Coombs R.W., Benedetti J., et all. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral tipe. N Engl J Med.1987 Jun;4:316(23):1444-9.

15. Mc Lean C.S., Erturk M., Jennings R., et all. Protective vaccination against primary and recurrent disease caused by herpes simplex virus (HSV) type 2 using a genetically disabled HSV-1. J Infect Dis 1998; 170:1100-9.

16. Merts G.J., Loveless M.O., Levin M.J. et all. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. Arch Intern Med 1997 feb 10; 157(3):343-9.

17. Nahmais A.S., Viral Infecions of Humans: Epidemiology and control.-1989.-3-rd Ed.-London.-P.393-417.

18. Perry C.M., Faulds D., Valacyclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. Drugs 1996 Nov; 52(5): 754-72.

19. Perry C.M., Wagstaff A. J., Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995 Aug; 50(2): 396-415.

20. Reitano M., Tying S., Lang W. et all. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale, dose- range finding study. International Valacyclovir HSV study Group. *J Infect Dis* 1998 Sep; 178(3): 603-10.

21. Rolon P. Pharmacokinetics of new anti-herpetic agents. *Clin Pharmacokinetics* 1995 Nov; 29(5):333-40.

22. Saltsman R., Jurewicz R., Boon R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994 Oct; 38(10) 2454-7.

23. Spruance S.L., Tying S.K., De Gregorio B. et all. A large scale placebo- controlled, dose-ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent genital herpes. *Arch Intern Med* 1996 Aug; 12-26; 156(15) 1729-35.

24. Stanberry L.R., Spruance S.L., Cunningham A.L. et all. Glycoprotein- D- adjuvant vaccine to protect genital herpes. *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347(21): 1652-61.

25. Stott G.A. Famciclovir a new systemic antiviral agent for herpesvirus infections. *Ann Fam Physician* 1997 May.15;55(7):2501-4.

26. Wald A. Subclinical shedding of herpes simplex virus in the genital tract; implications for transmission. *Herpes J* 1997; 4:30

27. И.Ф.Баринский, А.К.Шубладзе, А.А.Каспаров, В.Н.Гребенюк, Герпес: этиология, диагностика, лечение; М: Медицина, 1986.

28. И.Ф. Баринский, Львов Н.Д., Самойлович Е.О.. Химиотерапия герпетической инфекции // *Вопр. Вирусологии.-* 1986.- Т.31.-№1.-С. 6-8.

29. Э.А.Баткаев, И.М.Карсунская, Вирусные дерматозы (учебное пособие); ЦОЛИУВ, Москва, 1982, 53с.

30. Ф.И. Ершов, Э.А. Баткаев, В.И. Головкин, и соавт., Амиксин, применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний, М.1998.

31. З.С. Зайдиева, Э.А. Тютюник, Н.В. Орджоникидзе, Перинатальные аспекты герпетической инфекции, Акуш. и гинекол.1998;(6):4-8.

32. Ю.К.Малевич, Генитальная герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии; Автореферат дис. ... доктора меднаук.- Мн., 1996.-31с.

33. Л.А.Марченко, Современные клинические аспекты эпидемиологии генитального герпеса. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы; /Под редакцией В.Н.Прилепской, Москва, "Медпресс", 2000, С.220-239.

34. А.Миндель, Генитальный герпес – "забытая эпидемия"; ЗППП, 1995; 2:3-10.

35. А.В.Мошкалов // Клинико-эпидемиологические аспекты генитального герпеса; Вестник дерматологии и венерологии.-М., "Медицина" №8, 1992, С.25-31.

36. В.Н.Прилепская, Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы; Москва, 2000. 432 с.

37. А.Руитер, Р.Н.Тин, Генитальный герпес. Принципы фармакотерапии. Заболевания, передаваемые половым путем, 1995, №1 С.11-17.

38. В.М.Семенов, В.М.Козин, Н.Ф.Акулич и соавт. // Клиника, диагностика и лечение рецидивирующей герпетической инфекции; Методические рекомендации, Витебск, 1999.

SUMMARY

Karelin D. V.

CLINICAL AND IMMUNOPATHOGENIC BASE OF FARMACOTHERAPY OF THE RE-CURRENT GENITAL HERPES

Genital herpes is a serious problem of scientific and practical medicine. A large amount of drugs with different level of antiherpetic activity exist now. This data represents the main antivirals used in the treatment of recurrent genital herpes. They are systemized by the mechanism of antiviral activity and methods of treatment.

Таблица 1

Сравнительная эффективность применения противовирусных препаратов в лечении больных рецидивирующим генитальным герпесом [1].

Название лекарственного средства	Супрессивная доза	Отсутствие рецидивов после 52 недельной терапии (плацебо)
Ацикловир	400 мг 2 раза в день	49% (5%)
Валацикловир	500 мг 1 раз в день	40% (5%)
Валацикловир	100 мг 1 раз в день	48% (5%)
Фамцикловир	250 мг 2 раза в день	72% (22%)

Таблица 2

Стоимость долгосрочной супрессивной терапии генитального герпеса [1].

Название лекарственного средства	Супрессивная доза	Стоимость в год
Ацикловир	400 мг 2 раза в день	1387\$
Валацикловир	500 мг 1 раз в день	1055\$
Валацикловир	1000 мг 1 раз в день	1329\$
Фамцикловир	250 мг 2 раза в день	2321 \$